

**Г. И. Макаров,
Р. В. Решетникова**

*Южно-Уральский Государственный Университет
(национальный исследовательский университет),
454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 76,
makarovgi@susu.ru*

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РАДЕЗОЛИДА
С НЕКАНОНИЧЕСКИМ САЙТОМ СВЯЗЫВАНИЯ
ХЛОРАМФЕНИКОЛА В РИБОСОМЕ *E. COLI* МЕТОДАМИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ***

Ключевые слова: молекулярная динамика, рибосома, антибиотик, радезолид, рибосомный туннель.

Поскольку рибосома является ключевым звеном в биосинтезе белка на основе информации, поставляемой мРНК, изучение антибиотиков группы оксазолидинонов, взаимодействующих с рибосомным туннелем и пептидилтрансферазным центром, представляется важной научной задачей. Способность таких антибиотиков образовывать комплексы с различными функциональными сайтами рибосомы открывает возможность исследования производных оксазолидинонов как веществ, потенциально способных преодолевать бактериальную резистентность. Радезолид (RZD) как новый представитель оксазолидинонового ряда, разработанный Melinta Therapeutics, Inc. [1] уже показывает в испытаниях большую эффективность, нежели линезолид [2].

В настоящей работе методами докинга, равновесной молекулярной динамики и метадинамики моделировалась структура комплекса радезолида с рибосомой *E. coli*, находящейся в каноническом A,A/P,P-состоянии. Выполненные расчёты позволяют полагать, что радезолид взаимодействует с рибосомой *E. coli*, погружая триазольное кольцо в своеобразную «гидрофобную полость», образованную нуклеотидными остатками Ψ2504 и U2506, и образуя с ними стэкинг-взаимодействия, а также образуя стэкинг-взаимодействие между фторфенильным фрагментом и основанием G2505. При этом образуются водородные связи между радезолидом и гидроксильными группами нуклеотидных остатков C2610, C2611 и G2505 (рисунок).

Также в ходе работы исследованы мутации, вызывающие устойчивость к оксозалидинонам: было показано, что мутации G2447U и G2576U [3], отвечающие за резистентность к линезолиду и радезолиду, влияют на связывание радезолида *in silico*, тогда как мутации G2505A и G2061U, вызывающие резистентность к линезолиду, почти не влияют на связывание радезолида.

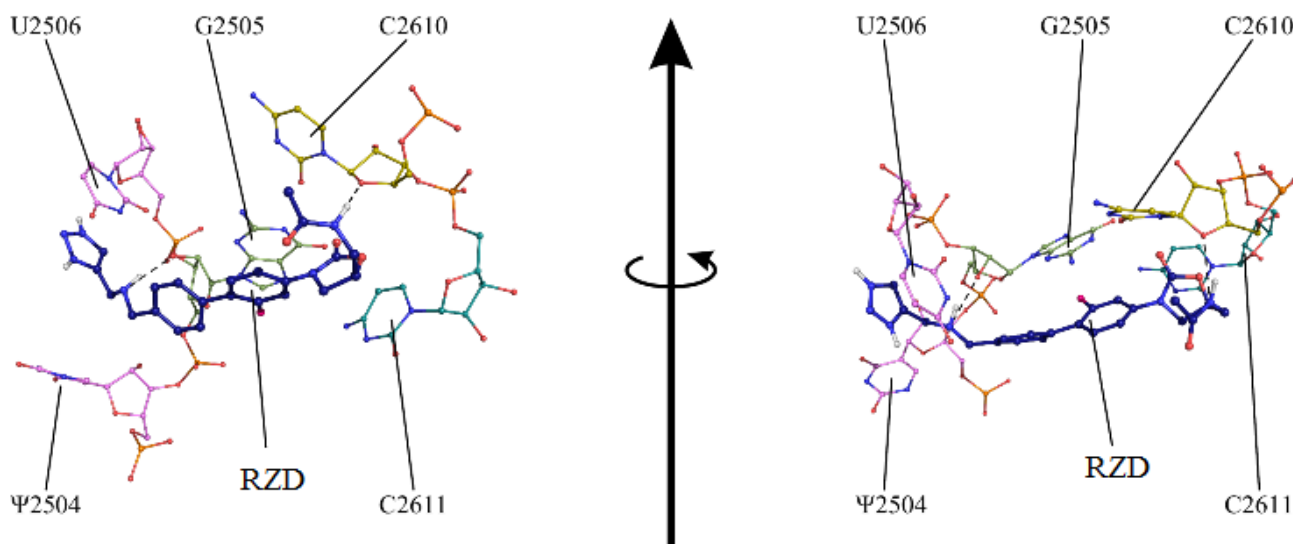


Рисунок. Взаимодействие между радезолидом и рибосомой *E. coli* в каноническом А,А/Р,Р-состоянии. Радезолид показан синей шаростержневой моделью, водородные связи показаны пунктиром

Поскольку выполненное нами моделирование согласуется с доступными данными биохимических экспериментов, мы полагаем, что структура комплекса радезолида с бактериальной рибосомой *E. coli* в каноническом А,А/Р,Р-состоянии, найденная нами, соответствует действительности.

Список литературы

1. Skripkin E., McConnell T. S., DeVito J. et al. R-01, a new family of oxazolidinones that overcome ribosome-based linezolid resistance // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008. Vol. 52, № 10. P. 3550–3557.
2. Stefani S., Bongiorno D., Mongelli G. et al. Linezolid resistance in staphylococci // Pharmaceuticals. 2010. Vol. 3, № 7. P. 1988–2006.
3. Locke J. B., Finn J., Hilgers M. et al. Structure-activity Relationships of Diverse Oxazolidinones for Linezolid-resistant Staphylococcus aureus Strains Possessing the cfr Methyltransferase Gene or Ribosomal Mutations // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010. Vol. 54, № 12. P. 5337–5343.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 18-74-00022.